

Aus der Dermatologischen Universitätsklinik Zürich
Direktor: Prof. Dr. G. Miescher

Erythema nodosum nach Cibazol und Tuberkulose

Resultate einer Nachkontrolle bei 59 Fällen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Zürich

vorgelegt von

Gustav Baur

von Zollikon

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. G. Miescher



Zürich 1949

Verlag von S. Karger in Basel

Lebenslauf.

Am 8. Februar 1917 wurde ich in Zürich geboren. Die Primar- und Sekundarschule besuchte ich in Erlenbach und Bülach. Die drei ersten Gymnasialklassen absolvierte ich in Disentis. Nach einem Auslandsaufenthalt von 2 Jahren kehrte ich nach Erlenbach zurück und bereitete mich im Institut Juventus in Zürich auf die Maturität vor. 1941 begann ich das Studium der Medizin in Zürich, wo ich auch das naturwissenschaftliche und das anatomisch-physiologische Propaedeuticum bestand. Die klinischen Semester und das Staatsexamen (im Herbst 1947) absolvierte ich ebenfalls in Zürich.



Herrn Professor Dr. G. Miescher spreche ich für die Erteilung des Themas und seine lebenswürdige Unterstützung beim Zustandekommen dieser Arbeit meinen herzlichsten Dank aus.

Erythema nodosum nach Cibazol und Tuberkulose

Resultate einer Nachkontrolle bei 59 Fällen

von GUSTAV BAUR

Mit der Einführung des Sulfanilamidothiazols (Sulfathiazol, Cibazol, Eleudron etc.) in die Therapie ist unter den bei Sulfanilamiden nicht seltenen Intoleranzerscheinungen eine eigenartige Exanthemform in Erscheinung getreten, welche praktisch nur diesem Medikament eigentümlich ist. Es handelt sich um ein Krankheitsbild, welches klinisch und histologisch in enger Beziehung zum Erythema nodosum (E. n.) steht: umschriebene, entzündlich gerötete und infiltrierte Flecke in unregelmäßiger Anordnung und wechselnder Zahl an Unterschenkeln, in der Umgebung des Knies, manchmal auch an andern Stellen: Unterarme, Nacken, Gesicht. Die Eruption geht in der Regel mit einer mehr oder weniger intensiven Temperatursteigerung einher, gelegentlich beobachtet man auch eine Episkleritis.

Aus den Untersuchungen von *Miescher* geht hervor, daß das Auftreten des Exanthems fast in jedem Zeitpunkt der Medikation erfolgen kann, bei einem Drittel der Fälle schon am 2. bis 3. Tag, in andern Fällen erst viel später, am 8., 9., 12. und selbst 25. Behandlungstag. Eine bestimmte Beziehung zur behandelten Krankheit läßt sich nur insofern feststellen, als bei einzelnen Affektionen wie Angina, Pneumonie, Scharlach, Cystitis, Meningitis, Exantheme relativ häufig, bei andern wie Poliomyelitis, Gonorrhoe dagegen sehr selten auftreten.

Die histologische Untersuchung ergibt einen akut entzündlichen Prozeß, der an der Grenze zwischen Cutis und Subcutis abläuft. Im Vordergrund steht ein Ödem, welches die bindegeweblichen Septen im Fettgewebe und die unteren Partien der Cutis auflockert, verbunden mit einer diffusen Durchsetzung mit neutrophilen Leukocyten. Als charakteristische und in allen Fällen anzutreffende Veränderung finden sich nach *Miescher* kleinere und größere histiocytäre Knötchen

oft in großer Zahl, welche mitten im entzündlichen Gewebe liegen und keine Beziehung zu den Gefäßen verraten. Die Knötchen weisen einen eigenartigen Bau auf, indem sie eine dichte Gruppe länglicher Histiozyten darstellen, welche in radiärer Anordnung nach einem Zentrum ausgerichtet sind. Das Zentrum enthält die verschmolzenen Protoplasmaleiber der Zellen, oder es wird durch eine spaltförmige Lücke gebildet. In der Folge bilden sich die Knötchen zurück, wobei mehrkernige Riesenzellen entstehen, welche vereinzelt oder in Gruppen noch lange im Gewebe angetroffen werden können. *Miescher* vermochte die Formationen mit nichts Bekanntem zu identifizieren. Es handelt sich jedenfalls nicht um spezifisch tuberkulöse Bildungen, da die Knötchen schon am ersten Tag des Exanthems angetroffen werden können und im Gegensatz zum Tuberkelknötchen leukocytaire Elemente statt Lymphocyten enthalten.

Im Hinblick auf die besonderen klinischen und histologischen Verhältnisse lehnte *Miescher* die Auffassung ab, wonach es sich beim nodösen Cibazolexanthem (C. E.) um ein gewöhnliches Arzneiexanthem handeln soll und vertrat vielmehr die Meinung, daß infektiös toxische oder infektiös allergische Vorgänge vom Charakter der Mikrobide vorliegen, wobei das Cibazol nur eine auslösende, reaktionskinetische Rolle spielt und zwar anscheinend nur dieses Sulfanilamid-Derivat, denn bei den andern treten erfahrungsgemäß nodöse Exantheme nur ganz selten auf (*Loverman* und *Simon*, *Löfgren*).

Da *Miescher* auch beim genuinen E. n. die radiären Formationen feststellen konnte, nahm er an (1943), daß das C. E. dem genuinen E. n. eng verwandt sein müsse.

In nordischen Ländern, wo das nodöse C. E. häufig beobachtet wurde, hat *Löfgren* als erster auf die Übereinstimmung des C. E. mit dem genuinen E. n. auf Grund klinischer und histologischer Untersuchungen hingewiesen. Er nimmt an, daß es sich beim C. E. um ein echtes E. n. handelt, wobei dem Medikament nur die Rolle eines auslösenden Faktors zukommt. Einen ähnlichen Standpunkt vertreten auch *Seeberg* und *Rollof*.

Die Identifizierung des nodösen C. E. mit E. n. hat zur Folge, daß auch die nodösen C. E. in die ätiologischen Betrachtungen einbezogen werden müssen, welche der Natur des E. n. gelten.

Während früher das E. n. als eine selbständige Infektionskrankheit aufgefaßt wurde mit besonderem klinischem Verlauf (Angina, Fieber, Gelenkschmerzen), hat sich besonders unter dem

Einfluß der Erfahrung von pädiatrischer und internistischer Seite die Vorstellung entwickelt, daß das E. n. in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle in einer engen Beziehung zur Tuberkulose steht. Viele betrachten es als eine allergische Äußerung im Rahmen tuberkulösen Geschehens.

Die Frage eines ätiologischen Zusammenhanges des E. n. mit Tuberkulose wurde von mehreren Autoren auf breiter Basis statistisch behandelt. Es ergaben sich dabei folgende Zahlen:

Tabelle 1.
Erythema nodosum und Tuberkulose.

	Zahl	Alter / Jahre	Pirquet / positiv	positives Thorakogramm	wahrscheinlich frische Tuberkulose	tuberkulöse Manifestationen in der Folgezeit	Beobachtungs- dauer
Rotnes, Oslo	182	15-30	94,5 % Mantoux 0,01 mg positiv	60,8 %	39,2 %	27 %	5 Monate bis 7 Jahre
Löfgren, Stockholm	178	15-44	58,4 %	78,7 %	43,8 %	28,1 %	bis 3 Jahre
Ustredt, Oslo	200			29 %	26 %	23 %	

Aus den erwähnten Statistiken geht hervor, daß in einer sehr großen Zahl von Fällen ein zeitlicher Zusammenhang von E. n. mit Tuberkulose besteht und zwar vor allem mit frischer Tuberkulose. Der Zusammenhang ist besonders eindrucksvoll bei Untersuchungen von Fällen im Kindesalter, wo der Tuberkulinreaktion eine viel größere Beweiskraft zukommt. So fand Wallgren unter 800 Kindern mit E. n. in 95 % eine positive Tuberkulinreaktion.

Dieselben Statistiken und ebenfalls zahlreiche Einzelbeobachtungen belegen aber mit großer Wahrscheinlichkeit, daß es Fälle von E. n. ohne Tuberkulose gibt, d. h. bei welchen keinerlei Zeichen von tuberkulöser Affektion während und nach der Eruption aufgetreten sind und bei denen auch die Tuberkulinreaktion negativ oder nur

schwach positiv angetroffen wurde. So finden sich auch in der Literatur zahlreiche Beobachtungen über E. n. bei Gonorrhoe, Angina, Gelenkrheumatismus, Lymphogranuloma inguinale, Staphylokokkeninfektion etc.

In der Statistik von *Löfgren* wurden bei den Fällen von E. n., bei welchen Tuberkulose nicht nachgewiesen werden konnte, folgende Nebebefunde erhoben:

Boecksches Sakoid	3,4 %
Bilaterale Hilusdrüse, tuberkulinnegativ (Boeck?)	5,1 %
Wassermannpositive Lungeninfiltrate	1,7 %
Pat. mit einer positiven Reaktion auf Streptokokkentest .	16,9 %
Pat. ohne Zeichen einer konkomittierenden Krankheit .	14,9 %

Die Fälle von *Löfgren* sind bis zu 3 Jahren nachkontrolliert worden.

Miescher hat die Frage der morphologischen Beziehung des C. E. zum E. n. nochmals histologisch bearbeitet unter Zugrundelegung eines großen Materials. Er gelangt zur Bestätigung seiner ersten, beim C. E. gewonnenen Feststellungen und kommt zum Schluß, daß das genuine E. n. und das C. E. identische Vorgänge darstellen mit der hochspezifischen histiocytär-granulomatösen Formation des Radiärknötchens als Charakteristikum. *Miescher* konnte den Vorgang von den ersten Anfängen an bis zur Bildung großer und teilweise komplexer Formationen verfolgen und auch die Resorption der Knötchen beobachten, welche sich riesenzellig umwandeln und nachher noch als vereinzelte oder in Gruppen liegende Riesenzellen angetroffen werden.

Miescher folgert hieraus, daß die in den letzten Jahrzehnten vorherrschende Auffassung, wonach es sich beim E. n. um ein polyätiologisches Reaktionsphänomen auf dem Gebiet allergischer oder toxischer Vorgänge handeln soll, nicht zutreffen kann, sondern daß die spezifischen geweblichen Vorgänge für ein ätiologisch einheitliches Geschehen sprechen. Damit würde der früheren Auffassung, wonach es sich um eine Infektionskrankheit sui generis mit unbekanntem, vielleicht virusartigem Erreger handeln soll, wieder zu ihrem Recht verholfen.

Die Auffassung des E. n. als eine ätiologische Einheit steht keineswegs im Widerspruch mit der Tatsache einer engern Beziehung zu andern Infektionskrankheiten, in erster Linie zur Tuberkulose.

Diese Krankheiten können sehr wohl die Rolle eines wichtigen, in vielen oder den meisten Fällen sogar entscheidenden Realisationsfaktors spielen, ohne welchen das E. n. nicht ausbrechen würde. Hiefür scheinen bestimmte Konstellationen im Krankheitsgeschehen die Voraussetzung zu bilden: Bei Tuberkulose z. B. der Übergang aus dem primären in das präsekundäre (postprimäre) Stadium, wenn die Tuberkulinsensibilisierung in rascher Entwicklung begriffen ist, was eine wesentliche Verschiebung der Reaktionsverhältnisse zur Folge hat. Beim Lymphogranulom tritt das E. n. nach *Hellerström* ebenfalls im Zeitpunkt des Positivwerdens der Frei'schen Reaktion auf. Als Beispiel einer in der Mehrzahl der Fälle durch Provokation ausgelösten Infektionskrankheit führt *Miescher* den virusbedingten Herpes simplex an, welcher in der Hälfte aller Fälle von Impfmalaria zum Ausbruch kommt. Hier spielt das auslösende Geschehen für das Zustandekommen der Krankheit die wichtigere Rolle als der Infekt selber.

Bei der Häufigkeit des E. n. nach Cibazol und angesichts der Tatsache, daß Cibazol bei den verschiedenartigsten akuten Infektionskrankheiten zur Anwendung gelangt, stellt sich die Frage, wie oft in solchen Fällen Tuberkulose angetroffen wird. Da mit der Möglichkeit zu rechnen ist, daß im Zeitpunkt des C. E. die Tuberkulose nicht bemerkt wurde, so gewinnt der weitere Verlauf, die Katamnese, für die Beurteilung der Verhältnisse besondere Bedeutung.

Löfgren hat unter seinen 24 Fällen von E. n. nach Cibazol und Sulfamiden (Sulanilamid, Salazopyrin) 13 mal Tuberkulose festgestellt, wobei in 11 Fällen eine frische Tuberkulose vorlag. 11 mal war Tuberkulose nicht nachweisbar. In 8 dieser Fälle nimmt L. auf Grund des Hauttestes und der serologischen Reaktion eine Streptokokkenätiologie an, während die übrigen 3 Fälle unklar blieben. Das Krankengut von L. betrifft fast ausschließlich Fälle, welche wegen Affektionen des Respirationstractus mit Cibazol behandelt worden sind.

Im folgenden wird über eigene Untersuchungen bei Patienten berichtet, welche mit Cibazol behandelt worden waren, und bei welchen ein E. n. aufgetreten war.

Die Patienten entstammen dem Krankengut der dermatologischen, medizinischen (Prof. *W. Löffler*), chirurgischen (Prof. *A. Brunner*) und pädiatrischen (Prof. *G. Fanconi*) Klinik. Den Direktoren dieser Kliniken sei für die Überlassung der Krankengeschichten an dieser Stelle bestens gedankt.

Durchführung der Untersuchung.

Aus den Krankenverzeichnissen der Jahre 1940 bis 1945 wurden 92 Patienten mit Erythema nodosum nach Cibazol eruiert. Bei allen Fällen wurde auf Grund der Eintragungen in die Krankengeschichten die Diagnose überprüft (Aussehen und Lokalisation der Effloreszenzen). Fälle mit zweifelhafter Diagnose wurden nicht berücksichtigt. Viele, zum Beispiel sämtliche Fälle der chirurgischen Klinik, waren photographisch dokumentiert.

Fünf Patienten waren im Zeitpunkt der Nachuntersuchung schon gestorben. In fünf Fällen konnte der jetzige Aufenthaltsort der Patienten nicht mehr eruiert werden. Zwei Kinder waren ins Ausland abgereist.

80 Patienten wurden zu einer Nachuntersuchung aufgeboten. Über den Erfolg orientiert untenstehende Tabelle:

Tabelle 2.

	Derm.	Chir.	Med.	Päd.	Total
gestorben	1	1	3	—	5
Adresse nicht gefunden oder im Ausland . . .	2	2	1	2	7
zur Nachuntersuchung aufgeboten	15	10	14	41	80
zur Untersuchung erschienen	8	10	10	31	59*
lt. ärztlichem Zeugnis nicht reisefähig	2	—	—	—	2
Untersuchung abgelehnt mit dem Vermerk, daß sie seit Klinikaustritt immer gesund gewesen seien	3	—	1	—	4
zu weit entfernt, um zu einer Untersuchung zu kommen	1	—	—	2	3
nur teilweise untersucht	—	—	1	—	1
trotz Mahnung haben nicht geantwortet . . .	1	—	2	8	11

Die Untersuchung der Erwachsenen, welche in der medizinischen Klinik stattfand, bestand in der Aufnahme des Status: Auskultation, Perkussion, Palpation der Drüsen, Inspektion der Haut und Durchleuchtung. Letztere wurde durch Herrn Dr. de Meyer, Assistent der medizinischen Klinik durchgeführt, dem hiefür, sowie für die freundliche Unterstützung bei den Untersuchungen, bestens gedankt sei.

Bei allen Personen wurden Blutsenkung und die Tuberkulinreaktion nach Mantoux mit Konzentrationen 1:100 000 und 1:10 000 angestellt. Damit haben wir die Patienten mit ausge-

¹⁾ Zu den Untersuchten sind auch zwei Patienten gezählt, die zur Zeit der Nachkontrolle in einem Spital waren, und über die wir ausführliche ärztliche Berichte erhielten.

sprochener Tuberkulinempfindlichkeit erfaßt. Mit Rücksicht auf eine eventuell vorhandene Hyperergie mußte von einer Testung mit höheren Konzentrationen, etwa 1 : 1000, Abstand genommen werden. In allen Fällen, in denen die Ablesung der Reaktionen wegen auswärtigem Wohnort des Patienten nicht selbst durchgeführt werden konnte, wurde der telephonisch verständigte Hausarzt darum gebeten. Bei der Aufnahme der Katamnese wurde vor allem nach tuberkuloseverdächtigen Symptomen gefragt.

Die Kinder wurden in der Poliklinik des Kinderspitals untersucht, wobei gleich verfahren wurde, wie bei den Erwachsenen, nur daß an Stelle des Mantoux je eine Pirquet- und eine Moroprobe angelegt wurden. Statt, wie bei den Erwachsenen, eine Makrosenkung zu machen, wurde hier aus technischen Gründen eine Mikrosenkung vorgezogen. Für die freundliche Unterstützung bei den Untersuchungen und die Durchführung der Durchleuchtung der Kinder möchte ich den Herren Dr. Landolt, Dr. Perabo und Dr. Hagmann, Assistenten des Kinderspitals, bestens danken.

Alter und Geschlecht der Patienten im Zeitpunkt des E. n.

Von den 59 Untersuchten waren 38 weiblichen und 21 männlichen Geschlechts, was dafür spricht, daß in Analogie mit den Erfahrungen mit dem genuinen E. n. auch beim cibazolbedingten E. n. das weibliche Geschlecht sich als stärker disponent erweist als das männliche (von dem Gesamtmaterial von 92 Patienten waren 64 weiblichen Geschlechts). Das Alter schwankte zwischen 31 Tagen und 65 Jahren (bzw. 74 Jahren). Die Verteilung nach Altersklassen geht aus Tabelle 3 hervor:

Tabelle 3.

Altersklasse	Gesamtmaterial			Untersuchte		
	M	W	Total	M	W	Total
0—5 Jahre	11	9	20	7	6	13
6—10 „	7	4	11	6	1	7
11—15 „	1	10	11	1	9	10
16—20 „	—	8	8	—	7	7
21—30 „	1	9	10	1	3	4
31—40 „	1	3	4	—	2	2
41—50 „	2	8	10	1	3	4
51—60 „	5	6	11	5	4	9
61—70 „	—	5	5	—	3	3
71—80 „	—	2	2	—	—	—
Total	28	64	92	21	38	59

Tabelle 4 gibt Auskunft über die Krankheiten, wegen welchen Cibazol verabreicht worden war. (K = Kinder, E = Erwachsene.)

Tabelle 4.

	Gesamtmaterial			Untersuchte			Ge-
	K	E	Total	K	E	Total	storben
<i>Tuberkulöse Affektionen:</i>							
Primärinfiltrat	4	—	4	2	—	2	—
Pleuritis exsudativa	1	—	1	1	—	1	—
Hilusdrüsentbc.	3	—	3	2	—	2	—
Lymphoma colli	1	—	1	1	—	1	—
Tbc. der Mundschleimhaut	1	—	1	1	—	1	—
<i>Internmedizinische Infektionskrankheiten:</i>							
Pneumonie	9	11	20	6	4	10	3
Metapneumonisches Empyem	1	—	1	—	—	—	—
Meningitis	7	—	7	5	—	5	—
Scharlach	7	—	7	6	—	6	—
Tonsillitis	1	5	6	1	3	4	—
Diphtherie.	1	1	2	1	1	2	—
Sepsis lenta	—	1	1	—	—	—	1
Morbus febrilis.	—	1	1	—	1	1	—
Pharyngobronchitis	1	—	1	—	—	—	—
<i>Erkrankungen des Urogenitalsystems:</i>							
Cystitis	—	3	3	—	3	3	—
Gonorrhoe (suspekt)	—	4	4	—	1	1	—
Pyelitis acuta.	1	1	2	1	1	2	—
<i>Chirurgische Affektionen:</i>							
Wundinfektion	1	3	4	1	2	3	—
Panaritium (Status post-)	—	2	2	—	2	2	—
Phlegmone	—	1	1	—	1	1	—
Appendicitis	1	1	2	—	1	1	—
Peritonitis	1	—	1	1	—	1	—
Hernia incarcerata	—	1	1	—	1	1	—
Lungenabszeß	—	1	1	—	1	1	—
Cholangitis	—	1	1	—	—	—	1
<i>Dermatologische Affektionen:</i>							
Erythema exsudat. multiforme	—	3	3	—	2	2	—
Ekzem	—	2	2	—	2	2	—
Furunkulosis.	—	2	2	—	1	1	—
Pyodermie.	1	1	2	1	1	2	—
Erysipel	—	2	2	—	1	1	—
Erythema nodosum	—	2	2	—	—	—	—
Lymphangitis bei Ulcus cruris	—	1	1	—	—	—	—

*Ergebnisse der Nachuntersuchungen.**a) Jugendliche:*

Unter den 30 nachuntersuchten jugendlichen Patienten hatten 7 im Zeitpunkt des C. E. Symptome einer frischen Tuberkulose. Von diesen 7 Kindern erwiesen sich bei der Nachuntersuchung 6 als symptomfrei, d. h. es konnten bei ihnen wohl Residuen, aber keine Zeichen einer noch aktiven Tuberkulose festgestellt werden. Die Kinder besuchen die Schule, oder sie befinden sich in einer Lehre. Das siebente ist wegen einer Coxitis tuberculosa noch in Spitalbehandlung.

Nachfolgend die Krankengeschichten dieser 7 Fälle. Es bedeutet: A = Anamnese bis zum Auftreten des E. n. D = Diagnose im Zeitpunkt der Cibazolmedikation. K = Katamnese im Zeitintervall bis zur Nachkontrolle. B = Befund bei der Kontrolle. Das angegebene Alter entspricht dem Zeitpunkt der Cibazolmedikation.

1. K. 9027, 13 j. ♀

A: Außer Kinderkrankheiten nie krank. 31. 3. 1942 abends Fieber. Am andern Tag Schmerzen über der Brust und Rücken. 15. 4. Einweisung in Klinik unter der Diagnose Sepsis? Befund: Paracardiales Infiltrat r. mit großem Hilus r. Pneumonie oder Tbc.? Cibazol. 19. 4. E. n. über der Schienbeinkante bds. 22. 4. im Septum Tbc.bazillen. Pirquet pos. Entlassung nach Clavadel.

D: Tbc. Primärinfiltrat. E. n. (Cibazol? Tbc.?)

K: Herbst 1942 Brustfellentzündung. April 1943 nach Hause. Zur Nachkur nach Davos. Seither nie mehr krank.

B: Moro und Pirquet pos. Bskg. 2/6/11. Streifenförmige Verschattung des r. Mittelfeldes. Schwarte? Herz und Lunge o. B.

2. K. 6427, 5 j. ♀

A: 1937 Otitis media. Röteln, Parotitis epid. 1939 Varizellen, Keuchhusten. 1940 Lungenentzündung. 1941 anfangs März Masern. 19. 3. abends Temperatur 40°, 20. 3. 2,5 Cibazol. 21. 3. E. n. an den Streckseiten der Oberarme und nachher an den Unterschenkeln. r. Hilus stark verschattet mit fleckiger Zeichnung, l. Hilus ebenfalls vergrößert mit fleckiger Verschattung. 25. 3. Pirquet neg. 7. 4. Mantoux pos. (1 : 1 000 000). 27. 5., gebessert entlassen.

D: Status nach Masernpneumonie. Hilustbc. bds. E. n.

K: Nach Entlassung 2 Monate nach Ägeri, anschließend 10 Wochen nach Davos, von dort nach Röntgenkontrolle geheilt entlassen. Außer Schmerzen im Knie, die regelmäßig im Frühling und Herbst auftreten sollen, nie mehr krank.

B: Moro und Pirquet pos. Bskg. 0,5/1/2. Hilus r. etwas streifig vergrößert. Retrocard frei. Herz und Lungen o. B.

3. K. 6673, 5 j. ♀

A: Mit 3 Monaten Keuchhusten. Im 3. Lebensjahr 4 Wochen lang Durchfälle ohne Fieber, sonst nie krank. 19. 4. 1941 Appetitlosigkeit, Müdigkeit, Temperatur 39,2°. Schwitzt viel, hustet wenig. Keinen Auswurf. Temperatur immer um 39°. 1. 5. 1941 vom Hausarzt 3 mal 10 Tabl. Cibazol verordnet. 3. 5. 1941 Klinik-

einweisung mit E. n. Das E. n. hat vorübergehend etwas zugenommen, ist aber nach Weglassen des Cibazols ohne Residuen zu hinterlassen verschwunden. Durchleuchtung: Ganze r. Seite gegenüber l. verschleiert, breiter Randstreifen, Zwerchfell gut sichtbar. Pirquet pos.

D: Pleuritis exsudativa dextr. Pirquet pos.

K: Bis Jan. 1942 in Davos. Herbst 1942 nach Ägeri. 1944 Drüenschwellung am r. Kieferwinkel, deswegen nach Laret 1947. Im gleichen Jahr Angina und Grippe (?). Nie Husten, kein Auswurf, keine Nachtschweiß.

B: Moro und Pirquet pos. Bskg. 0,5/1/3. Hilus r. etwas groß, gut abgesetzt. Kalkschatten im r. Hilus mit feiner streifiger Zeichnung nach unten. Sinus frei. Retrocard frei. Herz und Lungen o. B. Unterhalb des r. Kieferwinkels bohngroße, indolente, schlecht verschleierte Drüse.

4. K. 7642, 1 j. ♂

A: Nie krank. Mitte Mai 1945 Appetitlosigkeit, Temperatur 38,6°. 16. 5. 1945 am l. untern Schneidezahn schmieriger Belag. Hausarzt verordnet 10 Tabl. Cibazol, gegen Schwellung der Mandibulardrüsen Antiphlogistin. Keine Besserung. Pirquet pos. Zur Abklärung in Kinderspital. 6. 7. 1945 Cibazolnodosum an den Unterschenkeln, flüchtig auch an den Vorderarmen.

D: Primäre Schleimhauttuberkulose. Wiederholte Conjunctivitis scrofulosa (akute serofulöse Schübe). Cibazolnodosum. Exanthem nach Diazol. Unspezifisches Infiltrat am r. Oberschenkel.

K: 1946 Masern. Im gleichen Jahr Drüsen am Mundboden aufgebrochen, man habe sie längere Zeit bestrahlt. Am Morgen oft einen rauhen Hals. Sonst fühle er sich gesund. Der Appetit sei gut. Nie Husten oder Auswurf. Kein Schwitzen.

B: Moro und Pirquet pos. Bskg. 0,5/1/2. Hili etwas groß, gut abgesetzt. Im Holzknecht kleine streifenförmige Verschattung hinter dem r. Herzen. Herz und Lunge o. B. Reizlose Narbe am Mundboden mit indolenter, gut verschieblicher Drüse.

5. K. 6166, 1 j. ♂

A: Vater des Knaben seit Sept. 1940 wegen offener Lungentbc. im Spital. Patient habe 1940 eine „Lungenverschleimung“ und nachher noch ca. 3 Wochen Temperaturen bis 39° gehabt. Pirquet sei pos. gewesen, doch habe man keinen röntgenologischen Befund erheben können. Mitte Jan. 1941 erneut Temperaturen bis 37,8°. Husten und wenig Appetit. Verschattung auf der l. Lunge. 10. 2. 1941 Klinikeinweisung mit Diagnose: Pertussispneumonie? Cibazol. Deutliche Vergrößerung der paratrachealen Drüsen. Atelektase des l. Oberlappens. 8. 5. an den Streckseiten der Unterschenkel und Vorderarme E. n.

D. Hilusdrüsentbc. mit Infiltrat im l. Oberlappen. Dyspepsie (Cibazol?), E. n. Pertussis und Varizellen interkurrent.

K: Bis Mai 1942 in Ägeri. Im Herbst 1942 für 2 Monate mit dem Vater nach Montana. Seither alle Halbjahre in Kontrolle. 1945 leichte Masern. Appetit immer gut. Kein Husten, kein Auswurf.

B: Moro und Pirquet pos. Bskg. 0,5/1/2. Hili bds. etwas groß, doch gut abgesetzt, sonst normales Bild. Herz und Lungen o. B.

6. K. 4269, 5 j. ♀

A: Mit 2½ Jahren Appendektomie. Hie und da Husten und Schnupfen, außer Masern immer gesund. Febr. 1944 Grippe (?). Gleichzeitig sei am Hals eine

Drüsenschwellung entstanden. 13. 4. Hausarzt verordnet Cibazol, 3 Supp. täglich. Die Schwellung ist kleinapfelgroß geworden und zeigt Fluktuation. 20. 4. Klinik-einweisung. Im Eiter werden Tbc.-Bazillen nachgewiesen. Hustet hie und da. Hili deutlich vergrößert, Lungenfelder hell. Pirquet pos. 7. 5. Über den Tibiakanten E. n., wobei noch nicht geklärt ist, ob mit Tbc. oder mit Cibazol zusammenhängend.

D: Lymphoma colli tbc. abscedens sin. Beidseitige Hilusdrüsentbc. E. n.? Cibazolnodosum?

K: August 1944 wieder eine Drüse aufgegangen. Operativ behandelt. Nov. 1944 für 4 Monate nach Davos. Seither immer zu Hause. 1947 Windpocken. Febr. 1948 Keuchhusten.

B: Moro und Pirquet pos. Bskg. 1/4/10. Hiluszeichnung beids. etwas verstärkt. Retrocard frei. Über der ganzen Lunge Vesikuläratmen, wenig Giemen und Pfeifen (Pertussis!). Herz o. B. Reizlose Narbe am Hals links.

7. K. 7105, 12 j. ♀

A: Masern und Pertussis. Häufig rezidivierende Anginen. Mitte März 1945 Fieber bis 39°. 12. 4. wieder Temperaturanstieg. Appetitlosigkeit, Schwitzen, Müdigkeit. Arzt verordnet 3×2 Tabl. Cibazol. 19. 4. E. n. Hili mittelgroß, l. unten mit streifiger Veränderung nach der Basis. Am l. Unterfeld zweifrankengroße nicht sehr dichte Verschattung. Holzknecht in der Mitte verschattet. Zwerchfell gut beweglich. 18. 6. Tbc.-Bazillen im Auswurf. 27. 7. Entlassung nach Davos.

D: Tbc. Primärkomplex mit Streuung und Begleiterguß links. E. n.

K: 1945 Sanatorium pro Juventute in Davos bis Ende Mai 1946. Anfangs März 1947 erste Beschwerden in der l. Huft. Seither Behandlung im Balgrist wegen Coxitis tbc. Okt. 1947 Diphtherie. Jan. 1948 Tonsillektomie (histol. Tuberkelknötchen nachweisbar).

Von den restlichen 23 nachuntersuchten Kindern, bei denen im Zeitpunkt der Cibazolmedikation und des E. n. eine tuberkulöse Erkrankung nicht in Erscheinung getreten ist, sind heute 6 pirquetpositiv, die übrigen 17 pirquetnegativ. Drei der Pirquetpositiven (Diagnose: 2 mal Pneumonie, 1 mal Pyelitis acuta) hatten schon im Zeitpunkt des E. n. einen positiven Pirquet. Bei einem darunter war nach den Eintragungen in der Krankengeschichte der Pirquet schon 6 Jahre früher positiv gewesen. Bei den andern fehlen entsprechende Angaben. Bei 2 jetzt pirquetpositiven Kindern (Diagnose: Rachendiphtherie, Scharlachotitis) hatte früher eine Testung mit negativem Resultat stattgefunden, bei einem (Diagnose: Wundinfektion) fehlen in der Krankengeschichte entsprechende Angaben.

In allen 6 Fällen sind weder im Zeitpunkt des E. n. noch in der Folge Symptome einer tuberkulösen Infektion festgestellt worden, und auch die Nachkontrolle hat einen negativen Befund ergeben (bei einem Kind Kalkschatten im linken Hilus, beim andern fraglicher Kalkherd; bei einem dritten Kind streifige Zeichnung und in den Unterlappen nichtklingende RG bei normalem Klopfeschall).

Über den Zeitpunkt der tuberkulösen Infektion bei den früher tuberkulinnegativen und jetzt tuberkulinpositiven Kindern läßt sich nichts Sicheres erheben. Die Tatsache, daß Symptome nicht bemerkt wurden, ist an sich nicht ungewöhnlich und spricht für einen abortiven Verlauf. Ob das E. n. damit im Zusammenhang gestanden hat, bleibt ungewiß. Jedenfalls spricht die prozentuale Häufigkeit der Positivität bei den nachkontrollierten Kindern im Vergleich zur allgemeinen Erfahrung nicht für das Hinzutreten eines besonderen Faktors, denn selbst wenn wir die 7 Fälle mit Primoinfektion im Zeitpunkt der Cibazolmedikation einschließen, so erhalten wir im Moment der Nachkontrolle einen Prozentsatz von 43,4 % Pirquet-positiven bei einem Durchschnittsalter von 12,3 Jahren, was nicht im Widerspruch steht z. B. zu den von *Kartagener* für Zürich gefundenen Werten (Jahrgänge 1923 bis 1936):

1. Schuljahr (6jährige)	23,18 % moropositiv
4. Schuljahr	36,26 % moropositiv
7. Schuljahr (12jährige)	44,29 % moropositiv

Ohne die Fälle mit manifester Primoinfektion ergibt sich ein Prozentsatz von Pirquetpositiven von bloß 26 %.

Bei den 17 pirquetnegativen Kindern sind sowohl die anamnestischen wie die katamnestischen Erhebungen, als auch der klinische und radiologische Befund in bezug auf Tuberkulose bei der Nachkontrolle vollkommen negativ ausgefallen, so daß auf die Wiedergabe der Krankengeschichten verzichtet werden kann.

b) *Erwachsene:*

Bei den Erwachsenen sind im Zeitpunkt der Cibazolmedikation nur in einem Teil der Fälle Tuberkulinreaktionen ausgeführt worden, so daß das Kriterium der Tuberkulose im Zeitpunkt der Nachkontrolle nur relative Bedeutung erlangt. Das Hauptgewicht entfällt darum auf die Katamnese sowie auf die klinischen und radiologischen Befunde.

Von den 29 nachuntersuchten Erwachsenen zeigte nur eine Patientin im Anschluß an das E. n. manifeste Zeichen einer aktiven und vermutlich frischen Tuberkulose. Sie befindet sich auch heute noch in ärztlicher Behandlung.

D. 78/42, 18 j. ♀

A: 1939 im Kinderspital wegen angebl. Beckensenkung. Rezidivierende Anginen. 27. 3. 1942 Unwohlsein und Exanthem im Gesicht und am Stamm, rote kleine Flecken und Bläschen. Arzt verordnet Causith und wechselt am 1. 4. 1942

auf Cibazol; am 2. 4. treten an beiden Beinen rote druckschmerzhaft Flecken auf. Gelenkschmerzen. Temperatur 39°. 11. 4. 1942 multiple Streuherde bds. unklarer Genese. Thoraxbild 20. 4. 1942: zweifrankenstückgroßer Schatten in Verbindung mit dem r. Hilus (PK)? Spätere Durchleuchtungen und Tomogramme ergeben keinen endgültigen Befund. Mantoux 1 : 10 000 schwach pos.

D: Morbus febrilis, Urticaria, Akne faciei, E. n. der untern und oberen Extremitäten.

K: 1943 Pleuritis exsudativa, konservative Kur. 1945 infiltrativer Prozeß l. Progredienz des Leidens anfangs 1946. Pneumothorax 1947. Infiltrativer Prozeß r., Kavernenbildung. Z. Zt. in Davos (Bericht Dr. Dügeli, St. Wolfgang).

Eine weitere Patientin erkrankte 2 Jahre nach dem E. n. an Lymphomata colli tbc. Das Bestehen einer frischen Tuberkulose im Zeitpunkt des Cibazolexanthems ist möglich: Tonsillitis lacunaris mit starker Vergrößerung der Tonsillen.

M 95/74/45, 17 j. ♀

A: Außer Diphtherie nie krank. 8. 3. 1945 Kopf- und Halsweh. 20. 3. Kopfweh, Fieber 38°. 2 Tage Bettruhe, fieberfrei. 23. 3. erneut Fieber bis 38°. Arzt verordnet Cibazol. 26. 3. E. n. Klinikeinweisung. Befund: Tonsillen stark vergrößert. Drüsenanschwellung unter beiden Anguli mandibulares. Typ. Cibazolexanthem an den Unterschenkeln.

D: Tonsillitis lacunaris. Exanthema e Cibazol.

K: Frühjahr 1945 Tonsillektomie. 1947 Halsdrüse geschwollen und vereitert. Im Herbst 1947 wieder aufgegangen. Sonst außer einer leichten Erkältung nie krank.

B: Mantoux pos. Bskg. 14/34, Hiluszeichnung etwas vergrößert, sonst normales Lungenbild. Spitzen hell. Sinus und Retrocard frei. Auskultatorisch: Herz und Lungen o. B. Unterhalb einer eingezogenen Narbe vor dem l. Kopfnicker erbsengroße, nicht dolente, kaum verschiebbliche Drüse. Lymphoma colli tbc.

Die restlichen 27 Patienten wiesen weder im Zeitpunkt der Cibazolmedikation noch später Zeichen einer aktiven Tuberkulose auf.

Von den 29 kontrollierten Patienten sind heute 16, oder rund die Hälfte (55 %), tuberkulinpositiv. Davon hatten 2 bei der Durchleuchtung sichere Kalkherde, einer einen fraglichen. In 10 Fällen ergeben weder die Tuberkulinreaktion noch die Durchleuchtung noch die übrigen Befunde Anhaltspunkte für das Vorliegen einer Tuberkulose.

Nach den Angaben der Krankengeschichten ergeben sich bei diesen 16 Fällen in bezug auf frühere Testungen folgende Resultate:

Im Zeitpunkt der Cibazolmedikation sind 5 Patienten getestet worden. 4 davon waren positiv (Morbus febrilis [Fall D 78/42], Erythema exsudativum multiforme, Rachendiphtherie, Lungenabszeß nach Furunkel), worunter bei zweien in der Krankengeschichte schon eine viele Jahre zurückliegende positive Testung erwähnt

wird. Einer war tuberkulinnegativ. Keine Angaben über die Tuberkulinreaktion im Zeitpunkt des E. n. und früher bei 11 Patienten (2 mal Pneumonie, 2 mal Tonsillitis, 2 mal Panaritium, 1 mal Wundinfektion, 1 mal Phlegmone, 1 mal Furunkulose, 1 Erysipel, 1 Erythema exsudativum multiforme). Von diesen letzteren 11 Patienten hatte einer 16 Jahre vor dem E. n. eine Pleuritis exsudativa durchgemacht. In der Folge haben sich bei ihm aber keine tuberkulösen Erscheinungen gezeigt. Der klinische Befund war normal. Die Durchleuchtung ergab helle Lungenfelder, etwas große Hili, Zwerchfell links weniger beweglich als rechts, Sinus frei.

Im folgenden sind die Krankengeschichten der tuberkulinpositiven Fälle kurz wiedergegeben: Fälle F 78/42 und M 95/74/42 siehe oben.

M 95/189/40, 63 j. ♀

A: Frühere Krankheiten: Kretinismus, Polyarthritis rheumatica. Seit 1937 wegen Atembeschwerden in ärztlicher Behandlung. 12. 12. 1940 Erbrechen, schwere Atemnot. Incontinentia alvi et urinae. Blutiger Auswurf. 18. 12. Klinikeintritt. Typischer Befund einer croupösen Pneumonie. Bis 25. Dez. 50 g Cibazol. Auftreten eines E. n.-ähnlichen Cibazolexanthems an allen Extremitäten.

D: Pneumonia crouposa dextra inferior. Myodegeneratio et insuffizientia cordis. Struma retrosternalis compr. Kretinismus, Cibazolexanthem.

K: 1945 in Altersheim. Oberschenkelfraktur l. Klagt über Atembeschwerden, Husten, kein Auswurf. Stechen auf Herz und Druckgefühl. Geringe Schluckbeschwerden (Struma substernalis!).

B: Mantoux pos. Bskg. 35/50. Auskultatorisch: Herz und Lungen o. B. Herz nach l. verbreitert. Lungenfelder hell, Spitzen hell, Sinus frei. Große substernale Struma.

M 108/100/43, 58 j. ♂

A: 1924 Gelenkrheumatismus und Herzklappenentzündung. 27. 3. 1943 Nackenfurunkel. 5×1 g Cibazol. 4. 4. schlechtes Allgemeinbefinden, Erbrechen, Husten, Temp. 41°. 7. 4. hospitalisiert. Befund: Myocardschädigung bei Pneumonie. E. n. an Streckseiten der Arme.

D: Pneumonia lobularis duplex inferior. Exanthema e Cibazol.

K: Häufig erkältet. Halsweh und Schnupfen. In ärztlicher Behandlung wegen des Herzens.

B: Mantoux pos. Bskg. 5/10. Herz nach links verbreitert. Gefäßband breit. Lungenfelder hell. Kalkschatten im r. Untergeschoß. Spitzen hell, Sinus frei. Auskultatorisch: diastolisches Geräusch, zweiter Aortenton verstärkt, klappend. Lunge o. B.

M Abs/134/41, 29 j. ♀

A: Keine Kinderkrankheiten. Mit 4 Jahren Mittelohrentzündung. 14. 9. 1941 Sausen im Kopf. 21. 9. Starke Müdigkeit, Fieber 38,2°. 23. 9. Spannen unter den Ohren. Klinikeinweisung mit Diagnose: Tonsillitis acuta. Cibazol. 27. 9. E. n. an beiden Knien und an den Vorderarmen.

D: Tonsillitis catarrhalis acuta. Exanthem e Cibazol.

K: 1943 Uteruspolyp entfernt. 1947 und anfangs 1948 wegen Bronchitis in ärztlicher Behandlung. Husten und Auswurf. Durchleuchtung sei gut gewesen.

B: Mantoux pos. Bskg. 21/31. Herz und Lungen o. B.

K Schw. T., 40 j. ♀

A: 1925 Appendektomie. 1936–1939 häufig Anginen. Starke allergische Reaktion auf Primeln. 1. 1. 1944 akut an Rachendiphtherie erkrankt nach Dienst auf Isolierabteilung. Therapie: Serum und Cibazol. 7. 1. 1944 Cibazolnodosum. 14. 1. Serumexanthem.

D: Rachendiphtherie. Cibazolnodosum. Serumkrankheit.

K: 1945 schwere Grippe. 1946 Rücken- und Kreuzschmerzen. Einspritzungen mit einem Eiweißpräparat, seither immer gesund.

B: Bskg. 10/16. Mantoux pos. Zwei Kalkherde im l. Hilus, sonst o. B. Herz o. B.

C 126/41, 38 j. ♀

A: Mit 19 J. Appendektomie. 22jährig nasse Brustfellentzündung. Da wiederkehrende Anginen tonsillektomiert. 1936 med. Klinik wegen Nierenaffektion. Dez. 1940 Sturz aufs Knie. Zunehmende Schmerzen und Schwellung. 9. 1. 1941 Klinikeintritt zur Exstirpation der Bursa praepatellaris. Postoperative Wundinfektion mit Cibazol behandelt. 28. 2. 1941 am r. Unterschenkel und Oberschenkel sowie an den Streckseiten der Arme Cibazolexanthem.

D: Status nach Sturz auf r. Knie. Bursitis praepatellaris. Postop. Wundinfektion. Colipyelitis. Dystopie der r. Niere.

K: Gallenblasenexstirpation. 1946 Operation wegen Eierstockgeschwulst. 1947 Herpes Zoster. Wegen hypochondrischen Klagen fast immer in ärztlicher Behandlung.

B: Mantoux pos. Bskg. 7/13. Herz: allseitig leicht verbreitert. Lungenfelder hell, Hili etwas groß. Zwerchfell l. weniger beweglich. Spitzen hell. Sinus frei. Auskultatorisch: Herz und Lungen o. B.

M 107/206/42, 43 j. ♀

A: Außer leichten Erkältungskrankheiten immer gesund. 24. 10. 1942 heftige Schmerzen im l. Zeigfinger. Schwellung und Rötung. 25. 10. Schwellung des ganzen l. Armes. Fieber. Incision. 31. 10. Cibazol. 4. 11. erneut Fieberanstieg. 7. 11. 1942 Exanthem an Beinen und Armen.

D: Status post Panaritium digiti II sin. Exanthem e Cibazol.

K: 1947 wieder Blutvergiftung. Rheumatismus. Sonst immer gesund.

B: Mantoux pos. Bskg. 2/18. Herz leicht verbreitert. Lungenfelder hell. Sinus und Retrocard frei. Auskultatorisch: Herz und Lungen o. B.

C 3844/40, 56 j. ♀

A: Außer Kinderkrankheiten nie ernstlich krank. Ende Okt. 1940 Schmerzen über dem r. Mittelfinger. Folgender Tag Schwellung über dem Endgelenk. Eine Woche später heftige Schmerzen. Zunehmende Schwellung. Fieber. 12. 11. Klinik als Notfall. Incision. Drainage, schlechter Heilungsverlauf. Cibazol. 26. 2. 1940. Exanthem beider Unterschenkel nach Cibazol.

D: Panaritium subcutaneum digiti III dextr. osseum phalangis III dextr., vitium cordis.

K: 1944 Mammaca. Ablatio mammae. 1947 Herpes Zoster. Im Winter Bronchitis.

B: Mantoux pos. Bskg. 16/30. Lungenfelder hell, Hili gut abgesetzt, r. etwas groß, l. Kalkherd. Zwerchfell gut beweglich, aber r. nach oben gezogen. Sinus und Retrocard frei. Auskultatorisch: Herz: über der Spitze systol. Geräusch, Aktion regelmäßig. Lunge: Vesikuläratmen, basal einige feuchte nicht kl. RG.

C 3805/40, 53j. ♂

A: 1918 Grippe. Sonst gesund. 7. 11. 1940 im Delirium tremens Ellbogen angeschlagen. Bursitis olecrani dextr. Fieber 40°. 12. 11. nach 7 g Cibazol E. n.

D: Erysipeloide Phlegmone nach Verletzung. Cibazolexanthem.

K: Seit 1–2 Jahren Schmerzen in bd. Armen (Polyneuritis alcoholica?). Wegen Herz in ärztlicher Behandlung. Juckreiz, Kratzspuren am ganzen Körper.

B: Mantoux 1:100 000 pos. Herz stark nach links, weniger nach rechts verbreitert. Lungenfelder und Spitzen hell. Rechte Hilus streifige Zeichnung nach unten. Sinus und Retrocard frei. Auskultatorisch systolisches Geräusch über der Spitze. Zweiter Aortenton verstärkt. Lungen o. B.

C 2927/40, 20j. ♀

A: Außer Kinderkrankheiten immer gesund. 20. 8. 1940 Schmerzen und Schwellung der l. Wange. 24. 8. Karbunkel. Fieber. 26. 8. Klinikeinweisung. Operation: Ligatur der Vena jug. int. Röntgenbestrahlung, Cibazol. 17. 9. Lungenabszeß. 19. 11. O, 5 g Cibazol. Exanthem beider Unterschenkel (Moro in der Schule pos.).

D: Gesichtsfurunkel, Lymphangitis colli, Lungenabszeß.

K: Außer leichtem Husten im Winter nie krank. Fühlte sich letztes Jahr etwas müde.

B: Bskg. 7/15. Mantoux pos. Zwerchfell r. etwas weniger beweglich als l., sonst o. B. Herz o. B.

K 6767/45, 16j. ♀

A: Außer Kinderkrankheiten nie krank. 28. 2. 1945 Müdigkeit, Fieber 39,2°. 3. 3. 40,2°. Vom 5. 3. an Temperatur über 40°. Rechts unten Pneumonie festgestellt. Irgamid verordnet. 10. 3. Klinikeinweisung. Pneumoniefund. Th. Elkosin, Cibazol, 14. 3. E. n. Elkosinnodosum an den Beinen. Statt Elkosin Cibazol. 16. 3. E. n. noch stärker.

D: Pseudolobäre Pneumonie des l. Unterlappens. Leichter Begleiterguß. Elkosinnodosum.

K: Immer gesund. Gewicht leicht abgenommen. 1947 „Grippe“ ca. eine Woche dauernd.

B: Moro und Pirquet pos. Bskg. 0,5/1/5. Lungenfelder hell. Spitzen hell. Zwerchfell l. leicht strangförmig nach oben gezogen. Bewegung frei. Herz o. B. Auskultatorisch: Lungen o. B.

D 77/43, 25j. ♀

A: Als Kind Masern. 1935 Operation am Fuß. Nie Anginen, Lungen- oder Brustfellentzündungen. Vor 14 Tagen Gliederschmerzen in den Beinen. E. n. Das E. n. flammt auf Cibazol wieder auf in zwei Versuchen. Lungendurchleuchtung o. B. Mantoux 1:10 000 pos. Typisches E. n. an beiden Unterschenkeln.

D: Erythema exsudativum multiforme. E. n.

K: Immer gesund. Letztes Jahr Kind gut geboren. Nie Husten, nie Auswurf.

B: Mantoux 1 : 100 000 pos. Bskg. 10/20. Herz und Lungen o. B.

D 43/505, 42j. ♀

A: Nie ernstlich krank. 18. 5. 1943 Frösteln, Fieber, Verstopfung. 20–23. 5. immer Temperatur bis 39°. Der Arzt fand nichts Pathologisches, verordnet Cibazol. Effloreszenzen im Sinne eines Erythema exsudativum multiforme bestanden vor Cibazolgabe. Klinikeinweisung wegen Verdacht auf Variola. 26. 5. E. n. an den Unterschenkeln.

D: Erythema exsudativum multiforme.

K: Fühlt sich besser seit Spitalentlassung, nur gelegentlich sei noch eine „Schwäche auf dem Herzen“.

B: Mantoux pos. Bskg. 8/17. Herz und Lungen o. B.

M 99/188/41, 54j. ♀

A: Leide seit 18 Jahren an Asthma. Oft Schnupfen. 1927 Lungenentzündung. Einige Male Mittelohrentzündung. Anfangs August 1941 Furunkel hinter dem l. Ohr. Arzt verordnet Cibazol. Neue Furunkel entstehen hinter dem ersten. Starke Ohrschmerzen. 16. 8. Klinikaufnahme. Am 12. und 15. 8. je eine Spritze Cibazol. Temperatur 40°. Im Sputum keine Tbc.-Bazillen nachweisbar. E. n. an den Extremitäten.

D: Furunkulosis. Exanthema e Cibazol.

K: Wegen Asthma in ärztlicher Behandlung. Febr. 1948 „Grippe“. Sonst nie bettlägerig.

B: Mantoux pos. Bskg. 24/39. Herz nach l. verbreitert. Lungenfelder hell. Spitzen hell. Kalkherde l. Hilus. Hilus etwas groß, doch gut abgegrenzt, streifige Zeichnung nach unten. Retrocard und Sinus frei. Auskultatorisch: Herz: Töne leise (systol. Geräusch?). Lunge: Exspirium verlängert. Giemen und Pfeifen über der ganzen Lunge.

M Abs/59/44, 50j. ♀

A: Erinert sich nicht an Kinderkrankheiten. 1932 wegen Bronchialkatarrh auf der med. Klinik. 6. 1943 Angina. 9. 1. 1944 Temperatursteigerung. 13. 1. Entwicklung eines Erysipels im Gesicht. Klinikeinweisung. Therapie: Cibazol. 18. 1. 1944 E. n. an Streckseiten der Arme und Beine.

D: Erysipelas faciei. Myodegeneratio et Insufficiencia cordis. Exanthema e Cibazol.

K: Mantoux pos. Bskg. 14/31. Aortenknopf stark vorspringend, Lungenfelder und Spitzen hell. Retrocard und Sinus frei. Zwerchfell r. etwas nach oben gezogen, doch gut beweglich. Auskultatorisch: Lunge o. B. Herz: erster Ton unrein (gespalten?), zweiter Aortenton verstärkt.

13 Patienten waren bei der Nachkontrolle tuberkulinnegativ. Darunter waren zwei (Diagnose: Prostatitis, Pyelitis), bei denen die Durchleuchtung Kalkherde aufgedeckt hat. In 11 Fällen ergaben weder die Tuberkulinreaktion, noch die Durchleuchtung, noch die übrigen Befunde Anhaltspunkte für das Vorliegen einer Tuberkulose,

so daß auf die Wiedergabe dieser Krankengeschichten hier verzichtet werden kann.

Es seien im folgenden noch die Erhebungen über 5 verstorbene, sowie über solche Fälle mitgeteilt, welche nicht vollständig oder nur durch ihren Hausarzt nachuntersucht worden sind. In der Statistik werden diese Fälle nicht berücksichtigt.

c) *Patienten, bei denen die Nachuntersuchung nicht vollständig gewesen oder durch den Hausarzt durchgeführt worden ist.*

Ein Patient konnte nur teilweise untersucht werden, weil er zur Zeit der Nachkontrolle infolge eines Unfalles den Arm in einer Abduktionsschiene trug.

M 88/209/41, 33j. ♂

A: Der 1908 geborene Schreiner wurde 1941 wegen einer Tonsillitis und einer Cystitis pyococcica mit Cibazol behandelt. Am zweiten Behandlungstag traten ein C. E. an den Beinen und später spärliche Flecken am l. Unterarm auf, die nach 2 Tagen bereits abzublassen begannen. Ein späterer Provokationsversuch verlief erfolglos.

D: Tonsillitis lacunaris, Cystitis pyococcica.

K: Nie mehr Halsbeschwerden. 1946 starb seine Mutter an einer Tuberkulose. Er selbst war nie in ärztlicher Behandlung, hatte nie Husten oder Auswurf.

B: Letzte Kontrolle auf Tuberkulose im Jan. 1948 soll gut gewesen sein. Bskg. 7/16. Zu den weiteren Untersuchungen erschien er nicht mehr.

Zwei weitere Patienten waren nicht reisefähig und ließen uns durch ihren Hausarzt den Befund mitteilen. Für die freundliche Zusendung der Berichte sei an dieser Stelle bestens gedankt.

D 81/43, 65j. ♀

A: Eine 1878 geb. Hausfrau. Wiederkehrendes Ulcus cruris seit 20 Jahren. 1940 Lues latens. 1941 interkurrent an Bronchopneumonie erkrankt. Auf geringe Cibazolgaben Fieber und E. n. an beiden Unterschenkeln. Mantoux pos.

D: Ulcus cruris, Bronchopneumonie, Lues latens.

K: Der Bericht des Hausarztes (Dr. Berchtold, Uster) lautet: Die Patientin ist wegen eines Herzleidens (Mitralinsuffizienz, Cor bovinum) und Beinödemen nicht imstande, nach Zürich zu kommen. Keine Anhaltspunkte für eine Tbc. Schirmbildaufnahme Herbst 1946: Cor: Mitralvitium. Stauungslunge. Vor wenigen Tagen ausgeführte Moroprobe war neg. (27. 3. 1948).

D 177/41, 63j. ♀

A: 1878 geb. Frau. 1918 Pneumonie bds. und Grippe. Seit 1910 Varizen und Oedeme an den Unterschenkeln. Wegen Ulcus und Anaemie 1934 im Kantons-spital. In der dermatol. Klinik wegen Ulcera mit starker Sklerosierung und Thrombophlebitis in den Jahren 1937, 1938, 1939, 1940 und 1941. Wegen eines großen Ulcus am l. Malleolus int. und Erysipel wurde Cibazol verordnet. Über beiden Knien und Handrücken E. n.

D: Variköser Symptomenkomplex, Ulcus cruris.

K: Bericht des Hausarztes (Dr. K. Witzig, Hombrechtikon): nicht reisefähig. Sieht kachektisch aus. Große, mittelharte Leber, vergrößerte Milz und fraglicher Tumor links neben dem Nabel.

d) *Katamnetische Erhebungen bei 5 verstorbenen Patienten.*

M 99/17/41, 43j. ♀

A: viel Husten, besonders im Winter. 1927 Lungenentzündung. Erkrankte am 26. 9. 1941 mit Frösteln und Müdigkeit. Tags darauf hohe Temperatur. Vom Hausarzt 25 Tabl. Cibazol. Am 2. 10. E. n. an beiden Beinen mit Schmerzen in den Muskeln. Befund: Infiltrate beider Unterlappen.

D: Pneumonia lobularis duplex, Exanthema e Cibazol.

K: Die Frau verunglückte anfangs April bei einem Velounfall und starb 18 Tage später an den erlittenen Verletzungen.

B: Sektion: Schädelbasisfraktur r. und Eröffnung des Mittelohres. Meningitis purulenta, bes. basal.

M 95/17, 21j. ♀

A: Mit 14 Jahren Angina, Gelenkschmerzen und Herzbeschwerden. Seither immer wieder Herzbeschwerden. Dyspnoe und geschwollene Knöchel. Gelegentlich Husten und Angina. 1938 Tonsillektomie. Frühjahr 1940 Müdigkeit, Schwäche und allgemeines Krankheitsgefühl. Seit Okt. 1940 Fieber 37,5–38°. 8. 1. 1941 Klinikeinweisung mit Diagnose Sepsis lenta. Befund: Aorteninsuffizienz, Blutkulturen neg. Mikroembolien. Durchleuchtung: Aortenkonfiguriertes Herz. Therapie: Dauertropfinfusion mit 25 g Cibazol in 24 Stunden. Am folgenden Tag typisches E. n., welches hauptsächlich an den Extremitäten lokalisiert war.

D: Sepsis lenta. Vitium valv. aort. et mitr.

Patientin kam am 21. 8. 1941 ad exitum. Der zuletzt behandelnde Arzt berichtete, daß er eine aktive Tuberkulose bis zum Tode nicht feststellte. Fieber zwischen 38 und 40° in den letzten Wochen vor dem Tode, der infolge Sepsis lenta eintrat. Keine Sektion. (Dr. Wydler, Baden.)

M 95/28/41, 69j. ♀

A: Erkrankte am 11. 1. 1941 mit Fieber, Husten und Auswurf. Kam am 17. 1. 1941 in die med. Klinik: schwerer pneumonischer Befund über dem l. Oberlappen, war hochfebril. Therapie: Cibazol. Entfieberung am 2. Tag. Am 30. 1. erneut Fieberanstieg, bronchopneumonischer Befund über bd. Unterlappen und über dem r. Oberlappen. Wiederum Cibazolmedikation. Auftreten eines E. n. Entfieberung am 15. Tag.

D: Pneumonie lobularis. Arteriosclerosis universalis.

K: Gestorben am 3. 7. 1945 im med. Notspital. Diagnose des Pathologen: Nicht verhornendes, wenig differenziertes Blasenkarzinom mit beginnendem Durchbruch in die Vagina. Bronchiektatische Pneumonie der l. Lungenspitze. Bronchopneumonie. Tracheobronchitis mucopurulenta. Pleuritis chron. fibrosa circumscripta bds. Chronisches substantielles Lungenemphysem. Rotbraune Lungeninduration.

D 175/43, 81j. ♀

A: Mehrmals Gelenkrheumatismus mit Fieber, zuerst mit 26 Jahren, zuletzt

im Winter 1942. Wegen einem Carcinoma spinocellulare am behaarten Kopf in der dermatol. Klinik eingewiesen. Hier machte sie interkurrent eine Bronchopneumonie durch, die mit Cibazol behandelt wurde. Auftreten eines nodosum-artigen Cibazolexanthems in der Kniegegend und an der Streckseite der Vorderarme. Geheilt entlassen.

D: Ca spinocellulare, Bronchopneumonie, Myodegeneratio e Insufficiencia cordis.

K: Starb am 2. 12. 1946 an Herzinsuffizienz mit allgemeinem Hydrops. Keine Sektion. Der zuletzt behandelnde Arzt (Dr. F. Altherr, Obfelden) berichtete, daß er keine Anhaltspunkte für eine Tuberkulose feststellen konnte.

C 4/41, 43j. ♀

A: Seit 10 Jahren an Cholelithiasis leidend. 1939 cholecystektomiert. 17. 2. 1940: Jejunostomie. 5. 4. 1940 entlassen. Im Herbst 1940 Auftreten von Fieber. Ascendierende Cholangitis und Hepatitis. Therapie: Cibazol. Auftreten eines C. E. an den Beinen und Armen, das nach Absetzen des Cibazols rasch abblaßt.

D: Cholangitis. Status nach Cholecystektomie.

Patientin kam am 22. 5. 1942 an den Folgen der Cholangitis ad exitum. Keine Sektion.

Aus den Krankengeschichten dieser 8 Fälle geht wenigstens das eine hervor, daß sich bei keinem weder anamnestisch noch katamnestisch sichere Anhaltspunkte für das Bestehen einer aktiven Tuberkulose ergeben.

Überblicken wir das Ergebnis der Nachkontrollen, so ergibt sich folgendes:

Unter den 30 Kindern, welche wegen den verschiedensten Affektionen mit Cibazol behandelt worden waren und bei denen im Anschluß daran ein C. E. aufgetreten ist, haben nur 7 im Zeitpunkt des C. E. an einer aktiven und vermutlich frischen Tuberkulose gelitten.

6 weitere sind heute pirquetpositiv; allein, weder die Anamnese, noch die Katamnese, noch der heutige Befund sprechen dafür, daß in irgend einem Zeitpunkt eine klinisch manifeste Tuberkulose bei ihnen bestanden hat.

Von besonderer Bedeutung sind die 17 tuberkulinnegativen Kinder, weil bei ihnen ein Zusammenhang des E. n. mit der Tuberkulose wohl mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann. Dieser Befund steht im Widerspruch zu den Erfahrungen der Pädiater, wonach E. n. beim Kind immer, oder jedenfalls in einem großen Prozentsatz der Fälle mit Tuberkulose kombiniert ist (*Wallgren*: 95 %), oder gewissermaßen ein Symptom der Tuberkulose darstellt.

Der Widerspruch kann seine Erklärung darin finden, daß beim E. n. nach Cibazol besondere Bedingungen vorgelegen haben, welche

ohne Intervention des Medikamentes nicht oder nur ausnahmsweise erfüllt sind. Tatsächlich stellt spontanes Auftreten von E. n. bei den Affektionen, welche in unseren Fällen die Cibazolbehandlung veranlaßt haben, im Gegensatz zur Tuberkulose eine ungewöhnliche Erscheinung dar (6 mal Pneumonie, 6 mal Scarlatina, 5 mal Meningitis, 1 Rheumatoid nach Angina, 1 Rachendiphtherie, 1 Pyelitis, 1 Wundinfektion, 1 Peritonitis, 1 Pyodermie mit Abszessen). Dies spricht dafür, daß Cibazol, wie das *Miescher* schon früher ausgesprochen hat, reaktionskinetische Eigenschaften besitzen muß, so daß es die biotrope Wirksamkeit von Infektkonstellationen, bei welchen erfahrungsgemäß nur selten E. n. beobachtet wird, steigert und zum Erfolg führt. Wenn das Infektgeschehen Realisationsfaktor erster Ordnung ist, so stellt das Cibazol zumal beim Kind, aber, wie wir sehen werden, auch beim Erwachsenen, einen äußerst aktiven Realisationsfaktor zweiter Ordnung dar.

Zu ähnlichen Überlegungen führt die Betrachtung der Resultate beim Erwachsenen.

Von den 29 nachkontrollierten Erwachsenen litt nur einer im Zeitpunkt des C. E. nachweisbar an einer aktiven und frischen Tuberkulose. Bei einem zweiten ist eine solche Möglichkeit nicht ausgeschlossen (Tonsillitis febrilis). Bei den andern 27 Fällen fehlen sowohl im Zeitpunkt des E. n. als in Anamnese und Katamnese, als bei der Nachuntersuchung sichere Anzeichen dafür, daß sie im inkriminierten Augenblick an aktiver Tuberkulose gelitten haben. 14 Kontrollierte sind zwar tuberkulinpositiv; allein, die Tuberkulose muß bei ihnen nach den Resultaten unserer Erhebungen einen asymptomatischen Verlauf genommen haben, indem nur in 3 Fällen bei der Durchleuchtung Kalkschatten als Residuen der Primoinfektion festgestellt worden sind.

Selbstverständlich läßt sich auch bei den 13 Tuberkulin-negativen eine stattgehabte tuberkulöse Infektion nicht mit Sicherheit ausschließen. Die Durchleuchtung hat bei 2 von ihnen charakteristische Kalkschatten ergeben; allein, es wäre gezwungen, bei diesen Fällen mit inapparentem Verlauf eine Beziehung zum E. n. anzunehmen, da dieses nicht nur bei der Tuberkulose, sondern auch bei andern Infektionskrankheiten, welche zum E. n. führen (z. B. Lymphogranuloma inguinale), eine Phase ausgesprochener Hyperergie im Krankheitsverlauf voraussetzt, welche sich klinisch nicht so leicht übersehen läßt.

Vergleichen wir unsere Ergebnisse mit einer von *Löfgren* publizierten Statistik über 24 Fälle von E. n. nach Cibazol beim Erwachsenen (Durchschnittsalter 29 Jahre), so ergibt sich ein ganz beträchtlicher Unterschied, indem *Löfgren* einen viel größeren Prozentsatz von Fällen mit frischer Tuberkulose aufführt (46 % gegenüber 3 bis 7 % in unserem Material), während die prozentualen Zahlen unserer Fälle, bei denen eine Tuberkulose nicht nachweisbar war, etwas kleiner sind als bei *Löfgren* (38 gegenüber 46 %), was sich ohne weiteres durch das verschiedene Durchschnittsalter (45 gegenüber 29 Jahren) erklärt.

Erythema nodosum nach Sulfathiazol und Tuberkulose.

	Zahl der Fälle	durchschnittl. Alter	aktive Tuberkulose	Tuberkulose nicht nachweisbar
<i>Löfgren</i>	24	29 (18—40)	11 (46 %)	11 (46 %)
<i>Baur - Miescher</i>	30	7 (bis 15 J.)	7 (23 %)	17 (57 %)
	29	45 (über 15 J.)	1 (—2) 3—7 %)	11 (38 %)

Eine Erklärung für die Diskrepanz zwischen den Resultaten von *Löfgren* und den unseren ergibt sich wohl daraus, daß *Löfgren*, wie schon in der Einleitung erwähnt worden ist, ein ausgewähltes Krankenmaterial erfaßt hat, indem fast sämtliche Fälle bis auf drei an Affektionen der Luftwege erkrankt waren, während im Gegensatz dazu unsere Fälle sich aus sämtlichen Gebieten der Infektionspathologie rekrutierten. Daß dabei Tuberkulose und auch Primoinfektionen häufiger erfaßt werden, versteht sich von selbst.

Zusammenfassung.

Es wurde durch katamnestische Erhebungen und Nachkontrollen bei 59 Fällen von Erythema nodosum nach Cibazol die Häufigkeit des Vorhandenseins aktiver Tuberkulose im Zeitpunkt des Exanthems geprüft.

Es wurde festgestellt, daß Tuberkulose beim cibazolbedingten E. n. viel weniger häufig angetroffen wird (in 22 % der Fälle beim Kind, in 3 event. 7 % der Fälle beim Erwachsenen) als beim spontan auftretenden E. n.

Andererseits handelt es sich in der Mehrzahl der mit Cibazol behandelten Fälle um Infektionen, bei welchen die Kombination mit E. n. etwas Ungewöhnliches darstellt.

In unserer Auffassung des E. n. als Morbus sui generis spielt die sehr häufige Begleitinfektion (z. B. Tuberkulose) die Rolle eines auslösenden biotropen Realisationsfaktors. Die Bedeutung des Cibazol muß darin liegen, daß seine Intervention diese biotrope Wirkung derart steigert, daß Infektionsvorgänge auch dann zum Erfolg, d. h. zum E. n. führen, wenn sie von sich aus dazu nicht im Stande sind.

Résumé.

Recherche de la fréquence de tuberculose active au moment de l'exanthème dans 59 cas d'érythème noueux par Cibazol.

La tuberculose est moins fréquente dans les E. n. après Cibazol que dans l'E. n. spontané (22 % des cas chez l'enfant, 3, éventuellement 7 % des cas chez l'adulte). Dans la plupart des cas traités par Cibazol, il s'est agi d'infections au cours desquelles l'apparition d'un E. n. est inhabituelle.

D'après notre conception actuelle de la nature de l'E. n. comme maladie sui generis, une infection concomitante (p. ex. la tuberculose) joue le rôle d'un facteur biotrope qui déclenche et qui réalise cette réaction éxanthémateuse. Le rôle du Cibazol consisterait à augmenter à tel point l'action biotrope dans l'infection concomitante, que celle-ci peut aboutir à l'E. n., même dans les cas où elle serait normalement incapable de le provoquer.

Riassunto.

In 59 casi di eritema nodoso dopo cura di Cibazol venne ricercata la frequenza con la quale apparì una tubercolosi attiva durante l'esantema. Si constatò che la tubercolosi era meno frequente durante gli esantemi dopo la cura di Cibazol (22 % nei ragazzi, 7 % negli adulti) che negli esantemi spontanei. Però nella maggior parte dei casi trattati con Cibazol si tratta di una infezione in cui l'apparizione dell'eritema nodoso era cosa poco abituale. Per il nostro concetto odierno dell'eritema nodoso quale morbo sui generis bisogna ammettere che l'infezione (p. es. tubercolosi) è un agente causale, facilitata appunto dall'azione efficace e biotropica del Cibazol.

Summary.

Katamnestic data and control examinations in 59 cases of erythema nodosum following Cibazol therapy showed that tuberculosis is less frequently found in cases with erythema nodosum (e. n.) caused

by Cibazol, than with spontaneous e. n. (in 22 per cent of juvenile and in 3 to 7 per cent of adult cases). The Cibazol-treated cases suffered from infections which are not commonly associated with e. n. At present, e. n. is regarded as an independent disease in which accompanying infections (e. g. tuberculosis) act as biotropical precipitating factors. Presumably, Cibazol increases this biotropical action to such an extent that infections, which have no action by themselves, become capable of producing e. n.

LITERATUR

- Hellerström, S.*: Acta med. Scand. 109, I, 1941. – *Kartagener, M.*: „Gegen die Tuberkulose“, 1938, Nr. 3/4. – *Löffler, W.*: Schweiz. Med. Wschr. 77, Nr. 44, 1947. – *Löfgren, S.*: Erythema nodosum. Studies on Etiology and Pathogenesis in 185 adult cases. Stockholm 1946, Kungl. Booktryckeriet. PA. Norstedt & Söner. Acta Med. Scand. 122, Fasc. III, 1945. – 122, Fasc. II, 1945. – *Loverman & Simon*: J. of Allergy 1940, 12, 28. – *Miescher, G.*: Dermatologica 86, Nr. 2/3, 1942. – *Miescher, G.*: Schweiz. Med. Wschr. 73. Jg., Nr. 18, 1943. – 78. Jg., Nr. 12, 1948. – *Miescher, G.*: Acta Dermato-venerol. XXVII, 447, 1948. – *Rollof, S. I.*: Acta paediatr. 159, Fasc. 3/4, 1945. – *Rollof, S. I.*: Trans. of the section on Int. Med. of the Swedish Me. Ass. 1944. – *Rollof, S. I.*: Nord. Med. 25, 213, 1945. – *Rotnes, P. L.*: Acta Dermato-venerol. 17, Suppl. III, 1936. – *Seeberg, G.*: Svenka Läkartidn. 1929, 332. – *Wallgren & Gnospelius*: Acta med. Scand. 103, 341, 1940.